

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N° 384

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques **MONMIGNON**

Né le 3 septembre 1894 à Sainte-Radégonde (Indre-et-Loire)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

Président : M. CHAUFFARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

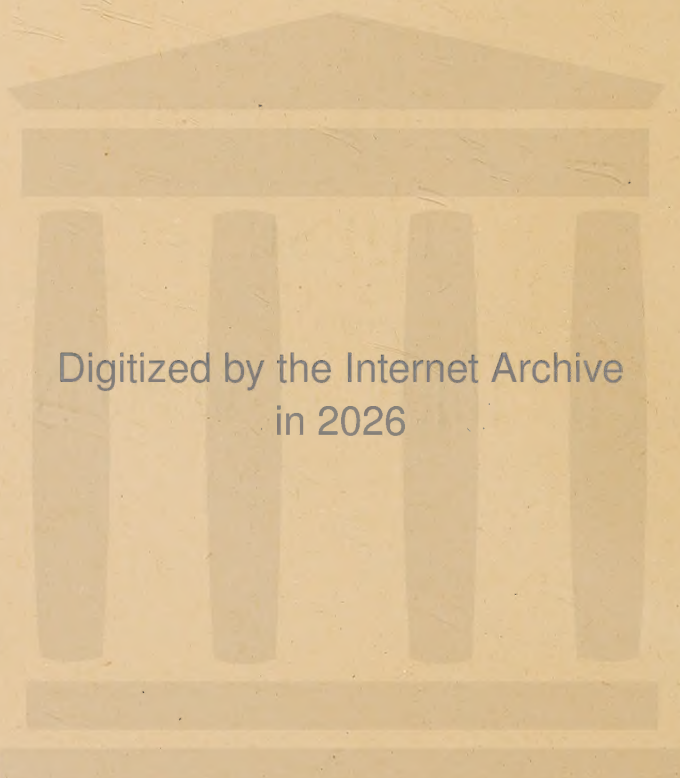
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 45

1921

384

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacques MONMIGNON

Né le 3 septembre 1894 à Sainte-Radégonde (Indre-et-Loire)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

Président : M. CHAUFFARD, professeur



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RIC HET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie de périmentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERRER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUI LEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MA MÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A MES MAITRES

AU PROFESSEUR CHAUFFARD

*Qui nous fit l'honneur d'accepter
la présidence de notre thèse.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
SÉROTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

INTRODUCTION

Les communications successives faites récemment à l'Académie de médecine par les professeurs Chauffard, Achard, Vincent etc..., sur la vaccination antityphoïdique de la population civile, ont remis à l'ordre du jour la question de la lutte contre la fièvre typhoïde. Le professeur Chauffard, rapporteur de la commission spéciale, désignée en vue d'étudier ce problème, exposa la nécessité de « convaincre le grand public et le corps médical de l'efficacité admirable de la vaccination antityphique ».

Mais en attendant l'adhésion de la population civile, la généralisation de cette méthode et les bénéfices que l'expérience de la guerre nous permet de concevoir, il nous a paru intéressant d'examiner les divers moyens thérapeutiques employés contre l'infection typhique et en particulier la sérothérapie curative.

C'est à l'étude de ce dernier point que nous avons consacré nos modestes travaux.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici, notre respectueuse gratitude d'abord au professeur Chauffard, qui a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, au professeur Vincent du Val-de-Grâce, dont la bienveillance éclairée nous a facilité notre tâche, au professeur Rodet de Lyon pour ses précieux conseils, au D^r Besredka de l'Institut Pasteur, dont l'accueil obligeant nous a vivement encouragé, ainsi qu'à nos maîtres de l'Ecole de Médecine de Tours et en particulier au D^r Bosc, médecin chef de l'hôpital de cette ville, notre excellent guide dans l'étude clinique des effets thérapeutiques obtenus sur les typhiques de son service.

HISTORIQUE

La première sérothérapie clinique, la sérothérapie antidiphthérique connut dès ses premières applications, une fortune si éclatante qu'on espéra pendant quelques années avoir trouvé dans cette méthode la guérison certaine et quasi-instantanée de toutes les maladies infectieuses. Appliquant la technique générale à chaque infection particulière, on obtint par saignée des animaux immunisés, des sérums pour chaque espèce microbienne, mais on ne tarda pas à reconnaître que les résultats cliniques étaient fort différents des espoirs théoriques. Tandis que les sérothérapies méningococcique, tétanique, pesteuse etc..., conquéraient une place définitive dans la thérapeutique humaine, une série d'autres sérums ne connaissaient que des échecs multipliés.

La fièvre typhoïde est parmi les maladies infectieuses à germe connu, une de celles qui ont opposé la plus longue résistance à tous les essais sérothérapiques, mais il semble qu'actuellement, cette résistance soit sur le point d'être vaincue.

Les résultats positifs que nous enregistrons plus loin, ont été précédés de toute une série d'essais plus

ou moins heureux que nous passerons rapidement en revue :

Le sérum de Chantemesse. — MM. Chantemesse et Widal entreprirent vers 1892, l'étude du sérum des animaux immunisés par des injections de bacilles morts ou vivants. Puis s'écartant de la conception, très en faveur jusqu'alors (Pfeiffer et Kolle), classant les toxines éberthiennes dans la catégorie des *endotoxines*, c'est-à-dire constituées non par des éléments pathogènes éliminés par des microbes, mais par des substances incorporées et fixées dans les bactéries et mises en liberté seulement à la destruction de la cellule, Chantemesse étudia les propriétés de la *toxine typhoïdique soluble* dans les cultures liquides microbiennes dépourvues, par filtrage, des bacilles morts ou vivants (1), puis l'action du sérum antitoxique de chevaux soumis à une « longue immunisation » obtenue à l'aide d'injections répétées de toxine typhoïdique soluble (2).

Ce sérum fut appliqué par Chantemesse lui-même sur de nombreux malades (3), et sur 1.000 cas de 1901 à 1907 avec une mortalité de 4,3 0/0, chiffre bien inférieur au taux moyen des typhoïdes soignées par le traitement symptomatique (environ 12 à 13 0/0) (4). Josias signale également d'heureux résul-

1. Soc. Biologie 23 et 30 janvier 1897, *Bulletin Acad. Méd.*, 27 janvier 1897.

2. *Toxine typh. soluble et sérum antitoxique*, IX^e Congrès d'hygiène de Madrid, avril 1898.

3. Soc. méd. des Hôpitaux, 15 nov. 1901.

4. *Presse médicale*, 24 fév. 1906.

tats dans son service de l'hôpital Bretonneau (1).

L'efficacité de ce sérum, d'après Chantemesse a paru liée, non seulement à son action antitoxique, mais au pouvoir leucocytaire, déterminant une production de polynucléaires et d'éosinophiles (2) pendant la période dite *de réaction* et à une suractivité de la phagocytose ainsi qu'à une exaltation des propriétés opsonisantes du sérum des malades (3).

Ces propriétés éminemment favorables à première vue, avaient cependant des conséquences fâcheuses, surtout chez les malades très infectés, en entraînant trop brusquement une destruction considérable de bacilles et en libérant ainsi une surcharge de toxines typhiques. De là la règle formulée par Chantemesse (4). *Plus le patient est malade et plus faibles doivent être les doses de sérum injecté* (parfois I à II gouttes). Il conseillait en outre *de ne pas négliger, conjointement à la sérothérapie, la balnéation froide, car on constatait après l'injection une hyperthermie plus ou moins forte pendant quelques jours.*

Les effets de ce sérum sur l'évolution de la fièvre typhoïde étaient, suivant ses propres déclarations :

Un raccourcissement notable de la durée de la maladie. « Je n'ai jamais vu, affirmait-il, dans les cas traités par le sérum, même dans les formes les plus

1. Bull. Acad. Méd., 6 mars 1906.

2. Thèse de Balthazard, *Toxine et antitoxine antityphiques*. Paris, 1902.

3. *Indice opsonique et sérum antityphique*. Congrès de Berlin, sept. 1907 et Thèse de Milhit. Paris, 1909. *Les opsonines*.

4. Congrès du Caire, 1902.

graves, la période d'état durer longtemps, comme il arrive souvent avec la méthode de Brand la plus rigoureusement appliquée ».

Une chute de température quelques jours après l'injection *période de défervescence*, la *suppression de la diazo-réaction* dans les urines et une *amélioration de l'état général*. Le sérum antityphique provoquait chez le sujet, une série d'actions et de réactions qui lui permettaient de lutter avec plus d'utilité contre le progrès de la maladie ; grâce au sérum, toute l'activité organique est mise en jeu, la circulation sanguine est plus active, la tension artérielle plus élevée, la quantité d'urines augmentée, etc. Cependant les rechutes furent assez fréquentes, mais bénignes, il semblerait, qu'un certain nombre de microbes, échappés à une destruction incomplète, se mettent à repulluler et à engendrer une nouvelle poussée d'infection.

Malgré ces résultats favorables, les recherches ne furent pas poursuivies et ce sérum paraît, à l'heure actuelle, complètement abandonné.

SÉRUM DE BESREDKA

Parmi les quelques sérums antityphiques dont l'existence fut éphémère et qui, de nos jours, ont été abandonnés, même par leur auteur, nous citerons celui du Dr Besredka de l'Institut Pasteur, dont les nombreux travaux à ce sujet, présentèrent un intérêt capital.

MM. Metchnikoff et Besredka entreprirent en effet, l'étude de l'infection typhique expérimentale chez les animaux et des propriétés de l'endoxine typhique soluble. La conclusion de leurs recherches fut la nécessité d'obtenir un sérum ayant des propriétés anti-endotoxiques manifestes. Ils y parvinrent en immunisant un cheval « avec des cultures entières injectées par la voie veineuse ».

Ces cultures entières comprenaient des bouillons chauffés à 60 degrés et des cultures vivantes de bacilles typhiques sur gélose, délayées dans l'eau physiologique. Les injections étaient faites tous les quinze jours.

Après six mois d'immunisation, on constatait que le sérum obtenu possédait en plus des propriétés bactéricides, communes à tous les sérums antimicrobiens celle de neutraliser l'endotoxine liquide en

solide (par dessiccation). De nombreuses expériences publiées par le Dr Besredka dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (1) démontrèrent expérimentalement ces différentes actions. Elles furent contrôlées en 1910 par R. Pfeiffer et Bessau, qui obtinrent la certitude de pouvoir neutraliser, avec une certaine quantité de sérum, jusqu'à neuf doses mortelles d'endotoxine.

Passant du laboratoire à la clinique, le sérum fut essayé par Mentefusco à Naples (2) par Andriescu et Ciuca en Roumanie (3) et en France par quelques expérimentateurs.

Leurs observations peuvent se résumer ainsi :

Absence d'action directe du sérum sur la marche de la température, mais constatation d'une amélioration évidente de l'état général. Une particularité intéressante signalée par Andriescu et Ciuca fut l'impossibilité d'obtenir une hémoculture positive, même vingt-quatre heures après l'injection sous cutanée de sérum. Phénomène, qu'ils croient devoir attribuer à une disparition des bacilles typhiques de la circulation, due à une bactériolyse intense.

De même ces auteurs prétendent n'avoir jamais pu cultiver le bacille d'Eberth dans les selles de leurs malades.

L'ensemble de ces faits constituait donc un certain nombre de preuves en faveur d'une action spécifique

1. Juillet 1905, février et avril 1906, etc.

2. *Bulletin Institut Pasteur*, 1908, n° 20.

3. *Bulletin Institut Pasteur*, 1913, n° 2.

du sérum anti-endotoxique de Besredka sur l'évolution de la fièvre typhoïde.

Cependant M. Besredka n'a pas cru devoir continuer ses travaux dans cette voie, n'ayant pas à son avis, obtenu complètement satisfaction.

SÉRUM DE RODET

Le point de départ des recherches d'un sérum antityphique, entreprises par M. Rodet, fut un peu différent des données fondamentales jusqu'ici adoptées.

Quelques expérimentateurs avaient déjà employé des extraits de bacilles (Bitter, Balthazard, Mac Fadyen), Chantemesse la toxine typhoïdique soluble pour créer chez les animaux un état d'immunisation.

M. Rodet, au contraire, s'est efforcé de réaliser le plus parfaitement possible chez le cheval, une affection provoquée semblable en beaucoup de points à la fièvre typhoïde humaine contractée. Rejetant le procédé d'infection expérimentale par inoculation de bacilles vivants dans la cavité péritonéale du cobaye, méthode cependant très simple, mais ne réalisant pas, à son avis, un processus morbide identique à la maladie, qu'il se proposait de combattre, il voulut étudier les réactions du sérum de l'animal, lorsque les bacilles vivants sont introduits directement dans la circulation sanguine. Il supposait, à juste titre, réaliser ainsi la pénétration profonde du

bacille vivant au contact même des éléments viscéraux, le placer dans des conditions comparables à celles qu'il trouve chez les typhiques au sein des organes et reproduire de la sorte l'intoxication telle qu'elle existe dans les conditions normales.

Après plusieurs années de recherches, dans cette voie (1898-1907), pendant lesquelles il étudia tour à tour, la valeur thérapeutique des propriétés agglutinatives et l'efficacité curative de sérums antityphiques, il concentra tous ses efforts en vue d'obtenir un sérum possédant une action antitoxique manifeste. En effet, au moment d'intervenir avec le sérum, au cours d'une fièvre typhoïde, les bacilles ont certainement déjà élu domicile dans les tissus, or, nous savons (1) que leur pullulation est peu active, mais que déjà et même dès le début se produisent des phénomènes d'ordre toxique. Cette intoxication, très importante à connaître doit être combattue vigoureusement, c'est elle, qui paralyse les éléments de défense de l'organisme, qui entrave la lutte et la résistance du sujet et favorise ainsi le développement du processus morbide. Il chercha donc l'accentuation des propriétés antitoxiques de son sérum, en injectant des cultures liquides de bacilles typhiques. Ces cultures renfermaient une grande quantité de toxine typhoïdique soluble et, ce

1. Rodet et Delanoue, *Nu­mé­ra­tion des bacilles dans le sang et les or­ga­nes d'un co­baye in­jec­té* (Archives de Méd. ex­pé­ri­men­ta­le et d'anat. pathol., sept. 1906).

qui différencie sa méthode de celle de Chantemesse, un certain nombre de bacilles vivants (1).

Il obtint ainsi un sérum possédant des qualités spéciales, qui lui confèrent une grande valeur thérapeutique.

Les principes essentiels étant posés, examinons plus en détail, la technique actuelle de sa préparation.

Préparation du sérum de Rodet

La matière immunisante est, comme nous venons de l'indiquer sommairement, composée de cultures liquides de bacilles typhiques vivants, riches en toxine dissoute. M. Rodet rejette en effet les bacilles morts et même les bacilles vivants cultivés sur milieux solides. Le milieu de culture est un bouillon peptoné à 20 0/00 et les bacilles typhiques employés comme semence doivent être récemment isolés et vivaces. Pour éliminer la plus grande partie des bacilles, il additionne les bouillons de culture d'une matière pulvérulente spéciale, la sciure de bois commune (2).

La préparation se fait dans de petits matras Pasteur à large surface d'aération, avec au fond du

1. Rodet-Lagriffoul, *Sérum antityphique* (*Presse méd.*, 12 janvier 1907).

2. Rapport de la Commission des sérums concluant à l'autorisation de la fabrication et le débit du sérum antityphique du Dr Rodet (*Bulletin Académie de Méd.*, 25 juillet 1916 et 27 mars 1917).

ballon une couche de sciure de bois d'un demi-centimètre de hauteur.

Ces ballons restent trois jours à l'étuve pour obtenir une production maxima de toxine, puis les cultures sont filtrées simplement sur papier. Le liquide traverse donc le filtre, constitué par la sciure et le papier, entraînant les toxines solubles, ainsi qu'un petit nombre de bacilles vivants.

Un bon produit immunisateur doit tuer un cobaye de 400 grammes en vingt-quatre heures, par injection intraveineuse d'une dose de 2 centimètres cubes.

L'animal choisi comme fournisseur de sérum est le cheval.

La voie d'introduction de la matière immunisante est l'injection intraveineuse. Le cheval reçoit dans les veines des doses progressivement croissantes de ce produit, à intervalles rapprochés d'abord, trois à quatre jours, puis à intervalles plus espacés pour de plus fortes doses, quatorze à quinze jours. La dose maximum d'une injection est de 20 à 25 centimètres cubes. M. Rodet a constaté l'existence d'un certain optimum, atteint vers le quatrième ou cinquième mois, du traitement immunisateur ; à ce moment une saignée fournit un sérum possédant les qualités requises.

La reprise des injections immunisatrices se fera suivant des règles très rigoureuses.

La dose initiale de cette nouvelle série d'inoculation devra être notablement inférieure à la dose ultime de la série précédente. Le maximum sera toujours de

25 centimètres cubes par injection, l'intervalle entre chacune d'elle, de quatorze à seize jours et la saignée pratiquée seize à dix-sept jours après la dernière inoculation.

Cette technique a pour but d'obtenir un sérum de composition toujours égale et dont la valeur thérapeutique doit être constante.

A la suite de quelques modifications récentes apportées dans sa méthode préparatoire et notamment dans le procédé de filtration (1), M. Rodet croit pouvoir affirmer que tout en conservant ses mêmes qualités antérieures, il existerait ainsi dans son sérum, de nouvelles propriétés bactéricides se manifestant *in vitro*.

Un sérum antiparatyphique A et B est également fabriqué.

Contrôle expérimental

M. Rodet, pour juger de l'efficacité de son sérum, emploie une des deux méthodes suivantes :

1° Injection sous-cutanée à titre préventif, d'une certaine quantité de sérum à plusieurs cobayes. Le lendemain, inoculation par voie intraveineuse à ces mêmes cobayes d'une dose de cultures microbiennes (bacilles vivants + toxines) supérieure à la dose mortelle minima. Quelques autres, non injectés préventivement, sont également inoculés et servent de

1. Société de Biologie, 23 avril 1921.

témoins. Ces derniers meurent en moins de vingt-quatre heures, tandis que les premiers survivent.

M. Rodet a préféré avoir recours à l'injection intraveineuse comme mode d'introduction du bacille, provoquant ainsi avec plus de certitude une véritable septicémie avec troubles généraux de l'intoxication éberthienne. Il n'admettait pas, comme moyen de contrôle de son sérum, l'épreuve de l'infection péritonéale, c'est-à-dire l'injection de bacilles d'Eberth dans le péritoine d'un cobaye, affirmant qu'en pareil cas, on réalisait, non pas une infection générale comparable à celle de la fièvre typhoïde, mais une réaction pathologique d'ordre local, une péritonite éberthienne.

2° Injection intraveineuse à des cobayes d'un mélange de cultures microbiennes et de sérum dans les proportions de 1/10 à 1/20 de sérum. Les animaux survivent et peuvent supporter, de cette façon, des doses supérieures à la quantité mortelle minima (1).

Mode d'emploi et doses thérapeutiques du sérum de Rodet

I. *Chez l'adulte.* — La voie d'introduction adoptée est l'injection hypodermique faite de préférence dans la région abdominale.

Après quelques tentatives de traitement à doses faibles, sous l'influence des assertions de Chante-

1. *Bulletin de l'Académie de Médecine* des 25 juillet 1916 et 27 mars 1917.

messe, M. Rodet préconise, de préférence actuellement, la technique suivante.

La première injection est de 15 à 20 centimètres cubes. Elle devra être pratiquée le plus tôt possible dès qu'on aura porté le diagnostic clinique. Ce fait est de la plus haute importance et l'on peut affirmer que les effets thérapeutiques dépendent souvent de la date de cette première injection. Cette règle n'est pas spéciale à la sérothérapie antityphique, elle constitue une règle générale applicable à tous les traitements par sérum et les résultats obtenus en justifient la rigueur.

Il sera donc souvent très utile d'intervenir sans attendre les conclusions du laboratoire (séro-diagnostic et hémoculture) lorsque l'on craint un retard dans la réponse et si tous les signes cliniques sont en faveur d'un diagnostic positif. M. le professeur Etienne de la Faculté de Nancy insiste particulièrement sur ce point (1), il en souligne les avantages et prétend n'avoir jamais remarqué le moindre inconvénient à cette pratique, puisque même dans les cas d'erreur clinique, aucune réaction nuisible n'est survenue. Selon ses indications la période la plus favorable pour intervenir serait comprise entre le huitième et le onzième jour, date à laquelle le séro-diagnostic peut être encore négatif.

La dose de la seconde injection est réduite à 10 centimètres cubes. Elle ne sera pratiquée qu'après un

1. *Bulletin Société médicale des Hôpitaux*, 23 avril 1915.

intervalle d'au moins quarante-huit heures, pendant lequel on observera la marche de la température et les symptômes typhiques. La courbe thermique nous fournira les indications nécessaires sur l'opportunité de cette deuxième injection. Si, à ce moment, on constate une chute de température, un état général amélioré, on restera dans l'expectative, au contraire l'absence de défervescence nette, l'apparition, après un léger fléchissement, d'un palier abaissé, l'aggravation des symptômes motivent et exigent même l'intervention.

On agira de même pour la troisième injection, mais en portant la dose à 5 centimètres cubes. Dans certains cas, il a paru utile de faire une quatrième et même une cinquième injection, en se conformant toujours au même principe.

Pour les rechutes, la dose de reprise pourra être de 10 à 15 centimètres cubes, suivant la durée de l'apyrexie.

II. *Chez l'enfant.* — Les doses seront réduites

Enfants du premier âge : 5, 3 et 2 centimètres cubes.

Enfants du second âge : 10, 7 et 5 centimètres cubes.

La formule générale du traitement, peut être résumée ainsi :

Débuter le plus tôt possible, maintenir un intervalle d'au moins quarante-huit heures entre les injections et baser la durée du traitement sur la courbe de température [s'abstenir pendant la déferves-

cence, intervenir dans les périodes d'ascension thermique].

Notons également un inconvénient d'ordre pratique et utile à connaître.

Le sérum de Rodet perd beaucoup de son pouvoir thérapeutique deux ou trois mois après sa fabrication, il est donc recommandé aux praticiens de n'employer qu'un sérum récent.

Action du sérum de Rodet (1)

Les effets thérapeutiques du sérum de Rodet exposés d'abord par MM. Rodet et Lagriffoul (2), étudiés par MM. Rémond et Minvielle (3), Odilhon Martin (4), Barras (5), S. Bonnamour (6), furent clairement précisés par le professeur Etienne (6).

Décrivons successivement l'influence sur la température et l'influence sur l'état général.

Action sur la température

Le professeur Etienne distingue plusieurs catégories :

1° *Un type abortifé*, c'est-à-dire fièvre typhoïde à début sévère, tombant brusquement sous l'action

1. Voir les observations page 33.

2. *Presse médicale*, 24 décembre 1910 (Société médicale des hôpitaux, 20 décembre 1912).

3. *Bulletin Académie de Méd.*, 9 mars 1915.

4. Société médico-chirurgicale de la XIII^e Région, 20 juin 1918.

5. *Progrès médical*, 25 janvier 1919.

6. *Lyon médical*, 25 janvier 1919, *Presse médicale*, 31 janvier 1920.

du sérum, par une chute de température de 1 à 2 degrés pour arriver à un palier inférieur ou à une descente en lysis ; accompagnée d'une rémission des accidents d'ordre infectieux ou toxique ;

2° *Un type rémittent continu*, c'est-à-dire fièvre typhoïde, à oscillations courtes passant plus ou moins brusquement, sous l'action du sérum, à un type à grandes oscillations.

3° *Un type à encoche*, c'est-à-dire fièvre typhoïde, au cours de laquelle la sérothérapie détermine une descente brusque de température avec réascension, soit en palier abaissé, soit au même niveau.

4° *Absence d'action.*

De toutes ces formes, la première ou type abortif est la plus favorable dans son pronostic immédiat et la plus probante dans les résultats.

Mais en général, on peut dire que presque tous les cas sont plus ou moins influencés et que les modifications portent surtout sur la période d'état, qui est, ou entièrement supprimée ou plus ou moins écourtée.

Action sur l'état général (2)

Souvent extrêmement marquée et l'amélioration provoquée accompagne fréquemment les modifications de la courbe thermique, cependant il peut arri-

1. *Société médicale des hôp.*, 23 avril 1915 et 7 juillet 1916. *Bulletin Académie de Médecine*, 4 juillet 1916. *Paris médical*, 19 mars 1921.

2. Rodet et Bonnamour, *Presse médicale*, 31 janvier 1920. Etienne, *Paris médical*, 19 mars 1921.

ver qu'elle précède la défervescence, elle constitue alors un indice extrêmement précieux et des plus favorables.

a) *Sur le système nerveux.* — Au tableau clinique de l'état typhique, avec τῦφος, céphalée, insomnie, délire et parfois phénomènes ataxo-adiynamiques, peut succéder plus ou moins rapidement un état de bien-être, caractérisé par un amendement de tous ces symptômes et l'apparition d'un véritable état euphorique, avec transformation du facies, retour des facultés intellectuelles et de l'affectivité du sujet.

b) *Sur le tube digestif.* — La langue devient plus humide, son état saburral tend à disparaître.

La palpation de l'abdomen ne provoque plus les mêmes gargouillements. Cependant la diarrhée est peu influencée et son amélioration en fréquence et en qualité, ne se fait que progressivement et au fur et à mesure que s'établit la convalescence.

c) *Sur les reins.* — La fonction urinaire est également très nettement activée par le sérum et l'on note fréquemment une abondante diurèse.

d) *Sur le cœur et la circulation.* — Le sérum n'agit pas directement sur le cœur, mais, en provoquant une véritable désintoxication de l'organisme, il en régularise le fonctionnement et renforce ses contractions.

e) *Sur la rate.* — Peu impressionnée par le traitement, son volume ne se réduit que très lentement.

f) *Sur les rechutes.* — Souvent écartées, elles peuvent cependant exister. Mais toujours atténuées, elles cèdent rapidement à de nouvelles injections.

g) *Sur les complications.* — L'action du sérum sur les diverses complications : hémorragies, perforations intestinales, phlébites, broncho-pneumonies, etc., qui peuvent survenir au cours d'une fièvre typhoïde est plus problématique et M. Rodet lui-même déclare ne pouvoir affirmer son efficacité. Il faut remarquer pourtant que la myocardite est favorablement influencée et qu'un traitement précoce peut la prévenir.

Cependant il est juste de noter qu'à côté de certains cas, où l'action du sérum antityphique peut soutenir avantageusement le rapprochement avec la valeur thérapeutique du sérum anti-diphtérique et dont l'efficacité doit alors être qualifiée, sans exagération, d'inespérée, il existe beaucoup de formes dans lesquelles la sérothérapie n'agit qu'imparfaitement. Ces échecs doivent être connus du praticien, qui ne devra jamais rejeter un mode de traitement si simple et parfois si merveilleux, sur la simple constatation de quelques exemples peu convaincants.

Mortalité

Il est très difficile d'établir un pourcentage exact et de tirer une conclusion précise des chiffres fournis par quelques statistiques. La mortalité de la fièvre typhoïde présente, en effet comme le fait remarquer très justement M. Rodet, des écarts considérables suivant les épidémies et l'on pourra bien mieux établir la valeur thérapeutique d'un sérum en se basant

sur des résultats obtenus, des observations cliniques, que sur des données souvent erronnées.

En tenant compte de ces remarques, M. Rodet indique, suivant la date de début du traitement, les résultats approximatifs suivants, en déduisant les cas de mort provenant de causes surajoutées à l'infection éberthienne.

Malades soignés uniquement par sérothérapie, toniques cardiaque et boissons.

Traitement précoce (avant le 12^e jour) : environ 4 à 5 o/o.

Traitement tardif (après le 12^e jour : environ 6 à 8 o/o.

Indications thérapeutiques et contre-indications du sérum de Rodet

En principe, toutes les fièvres typhoïdes pures, c'est-à-dire exemptes d'infection hétérogène secondaire : bacille de Koch, bacille diphtérique, streptocoque, staphylocoque, etc., sont susceptibles de bénéficier du traitement sérothérapique antityphique de M. Rodet.

Un des avantages important de ce sérum en plus de ses propriétés curatives énoncées, provient d'une inocuité absolue, démontrée par de nombreux exemples, où jamais on ne constata un inconvénient marqué, provenant de son application. La légère ascension thermique qui suit, immédiatement en général, l'injection de métaux colloïdaux ou de vaccin n'existe même pas.

Il ne faut retenir que la possibilité de provoquer quelques accidents sériques bénins, tels qu'éruptions urticariennes, douleurs articulaires, etc., dont la durée n'excède jamais deux à trois jours et des phénomènes d'anaphylaxie, dans la reprise des injections après un intervalle assez long, parfaitement évitables par la cure de désanaphylactisation suivant la méthode de Besredka.

Actuellement suivant les affirmations de M. Rodet, il n'existerait plus aucune contre-indication. Cependant il sera prudent d'agir avec circonspection quand des symptômes de perforation, d'hémorragies intestinales et de myocardite apparaîtront.

On est donc en droit de conclure à l'adoption systématique de ce mode de traitement dans toutes les infections éberthiennes (1).

Quelques observations de malades traités par le sérum de Rodet

Notre intention n'a pas été d'accumuler ici un certain nombre de preuves plus ou moins convaincantes après les avoir soigneusement sélectionnées d'une grande quantité de cas par trop douteux et sur lesquels le silence est gardé religieusement. Nous nous sommes surtout attaché à présenter quelques observations dont les caractères nous ont vivement frappé. Parmi les différentes formes de la fièvre typhoïde traitée par le sérum de Rodet et

1. Voir les observations page 33.

décrites si parfaitement par le professeur Etienne, le type « abortivé » constitue, à notre avis, le genre d'évolution le plus favorable. Les deux premiers cas sont de cette catégorie.

Il ne faut pas oublier que malheureusement toutes les typhoïdes soignées par une méthode sérothérapique quelconque, sont loin d'être influencées de la sorte, cependant tomber dans l'excès contraire et prétendre que des cas semblables sont exceptionnels serait aussi une erreur que tout bon praticien doit éviter.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance du Dr F. de Vendôme).

M. R. A..., jeune homme de 16 ans, bonne constitution, ayant vraisemblablement contracté le germe de sa typhoïde à Ch..., au cours d'un voyage fait un mois auparavant ; l'eau du puits artésien de la ville, consommée par la famille, étant très bonne. La sœur avait fait le même voyage et avait incubé en même temps une typhoïde, qui se déclarait le même jour.

Le 4 août 1920, au premier examen du malade, vers le deuxième ou troisième jour probablement de la maladie, on constatait, une température élevée : 40°1 avec poulx à 120, des épistaxis, de la céphalée, une diarrhée légère, aucune tache rosée, rate et foie normaux. Une vessie de glace est appliquée sur le ventre du malade. Benzonaftol.

Les 5, 6 et 7 août, même état général, la courbe thermique se maintient constamment au-dessus de 40 degrés, sans rémission matinale. Glace, désinfectants et lavages intestinaux. Huile camphrée. Adrénaline.

Le 8 août, séro-diagnostic et hémoculture nettement positifs : Eberth. Même état, même température.

Le 9 août (8° ou 9° jour de la maladie). T. 39°9 matin et

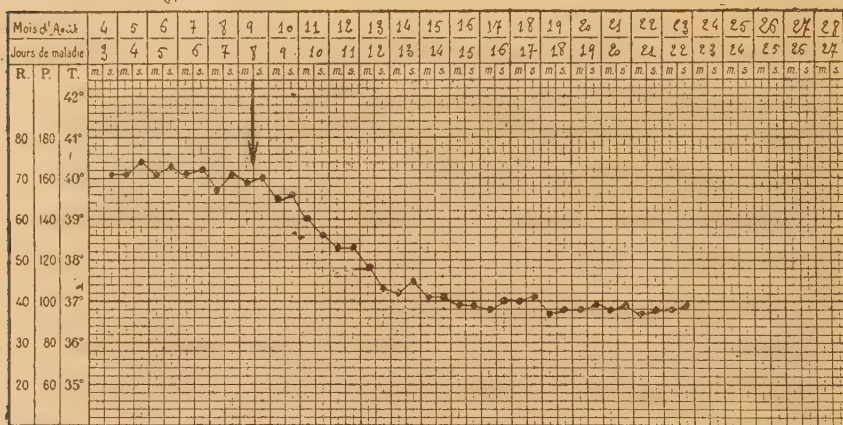
40 degrés soir. Une injection de 15 centimètres cubes de sérum de Rodet est faite le soir.

Le 10 août, la température a nettement fléchi : 39°5 matin et 39°6 le soir. L'état du malade paraît s'être également amélioré.

Le 11 août, la défervescence continue à s'effectuer très rapidement : matin 39 degrés, soir 38°6. Les symptômes généraux suivent une marche identique, la céphalée a disparu et la diarrhée est presque entièrement supprimée.

Monsieur R. A. - 46 ans.

Diagnostic Fièvre Typhoïde



Observations

Une injection de 15 cm³ de sérum de Rodet.

LABORATOIRES CLIN

ELECTRAGOL, ELECTRAUROL, ETC.

Les 12, 13 et 14 août les chutes thermiques sont quotidiennes sans réascension, ni palier et suivent une marche rapide mais régulière. Tout traitement symptomatique est supprimé.

Le 15, apyrexie complète, la température est à 37°1 et se maintiendra maintenant définitivement au-dessous de 37 degrés. Rétrocession de tous les phénomènes généraux.

Peu affaibli, puisque le temps de l'infection avait été très court, il fut possible de l'alimenter dès le 17 et la convalescence très courte, s'effectua dans de bonnes conditions et sans aucun incident.

Le malade n'eut donc qu'une seule injection de 15 centimètres cubes de sérum de Rodet, vers le huitième ou neuvième jour de la maladie et cependant, dès le lendemain commence une descente en lysis brusque de la température, qui se termine au sixième jour, par une apyrexie complète. La période d'état a été entièrement supprimée et la maladie semble passer directement et sans transition d'une période de début d'apparence assez grave avec courbe thermique en palier horizontal élevé, à une période de défervescence très écourtée à laquelle fait suite une convalescence parfaite et rapide.

OBSERVATION II

Mlle X..., 17 ans, bons antécédents héréditaires et personnels, contracte une fièvre typhoïde à la suite d'ingestion d'eau contaminée. Début très insidieux de quatre à cinq jours environ : céphalée, malaise général, troubles gastro-intestinaux légers. —

8 novembre. — Première visite médicale. Température : matin : 38°6, soir : 39°2. Céphalée intense, stupeur, langue saburrale, météorisme abdominal, diarrhée. Rate légèrement augmentée de volume.

9 novembre. — T. 39 degrés matin, 39°6 soir. Les phénomènes généraux se sont accentués. Glace sur le ventre. Boissons.

10, 11 et 12 novembre. — Température oscille entre 39°1 matin et 39°8 soir. Symptômes généraux : céphalée, diar-

rhée plus abondante, stupeur plus prononcée, langue desséchée, etc.

Le 11 quelques taches rosées lenticulaires apparaissent dans la région abdominale. Le 12, hémoculture positive : Eberth. Le 13 au matin, séro-diagnostic positif, une injection de 20 centimètres cubes de sérum Rodet est pratiquée dans la journée, le soir même on ne constate aucune ascension thermique et la température reste à 39°2 matin et soir.

M. X

Diagnostic

Fièvre Typhoïde



Observations

Une injection de serum Rodet : 20 au

LABORATOIRES CLIN

ELECTRARGOL, ELECTRAUROL, ETC.

Le lendemain de l'injection, le 14 novembre, la température s'est abaissée à 38°6 matin et 38°7 soir. Les symptômes généraux n'ont pas encore rétrogradé, cependant la stupeur est moins accentuée.

Le 15, 37°5 matin et 37°9 soir. Amélioration marquée de l'état général.

Le 16 et jours suivants température normale. Les symp-

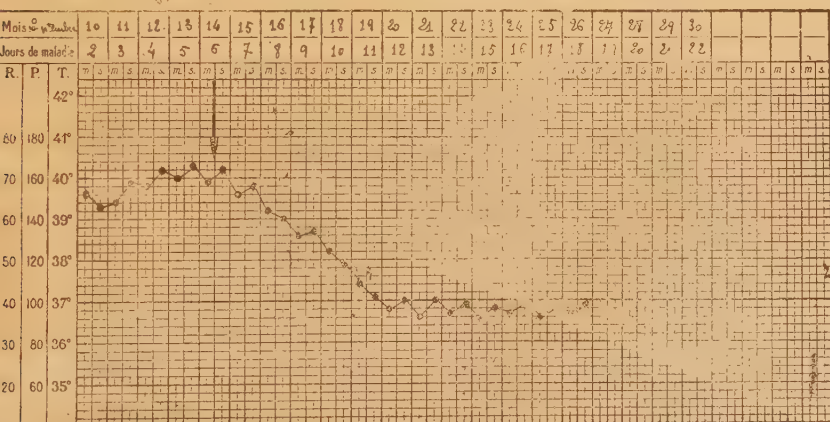
tômes généraux s'amendent peu à peu et la malade entre rapidement en convalescence.

Guérison complète sans rechute ni complications.

OBSERVATION III (Résumée)

Mme X... était en traitement à l'hôpital général de Tours en septembre 1919 pour syphilis secondaire, lorsqu'elle fut prise de fièvre, céphalée, courbature générale. Un examen de sang montre une hémoculture positive au bacille d'Eberth et quelques jours après le séro-diagnostic fut également positif.

Mme X... Hôpital de Tours -
Diagnostic Fièvre Typhoïde



Observations
- Une injection de 15 cmc de serum Rodet -

LABORATOIRES CLIN

ELECTRARGOL, ELECTRAURGI, ETC.

Elle reçut une seule injection de 15 centimètres cubes de sérum de Rodet au sixième jour environ de la maladie. Déferescence immédiatement amorcée et en même temps l'état général s'améliore. Guérison complète et rapide.

OBSERVATION IV (Résumée, prise en ville)

Mme T..., de Tours, enceinte de quatre mois (seconde grossesse), contracte par ingestion d'huitres une fièvre typhoïde à forme grave. La température oscillait entre 39°3 et 39°9. L'état typhique était assez prononcé, mais peu de diarrhée et aucune tache rosée.

Le 23, séro-diagnostic et hémoculture positifs à l'Eberth, mais faiblement.

Une injection de 15 centimètres cubes de sérum de Rodet est pratiquée le soir même.

Les jours suivants une défervescence s'établit très lentement mais régulièrement, un peu retardée par une petite poussée fébrile due vraisemblablement à une angine légère survenue à la même époque. Les symptômes généraux rétro-cèdent peu à peu.

Un second séro-diagnostic, fait le 26, est franchement positif : Eberth.

La guérison complète est obtenue sans avortement, ni complication, ni rechute.

SÉRUM DE VINCENT

Les travaux entrepris depuis de nombreuses années par le professeur H. Vincent du Val-de-Grâce et surtout ses recherches récentes sur la sérothérapie antityphique ont abouti à la production d'un sérum encore actuellement à l'étude, mais dont les résultats thérapeutiques se sont déjà affirmés d'une façon brillante.

Les publications à ce sujet sont peu nombreuses et il semble que M. H. Vincent désire remettre à plus tard l'exposé de ses procédés et des résultats obtenus. Cherchant à fonder ses nouvelles données sur des bases certaines et indiscutables, il s'efforce, en ce moment, d'accumuler un grand nombre de preuves de sources différentes, afin de justifier à ses propres yeux et aux yeux de tous la valeur thérapeutique de son sérum à l'aide d'un contrôle clinique étendu et rigoureux.

Cependant, en nous appuyant sur les faits acquis et probants signalés déjà par de nombreux expérimentateurs, MM. les D^{rs} Weil, Coyon, etc., médecins des hôpitaux, Leblaye, professeur à l'Ecole de médecine de Poitiers (1) et les médecins des hôpitaux

1. Société médicale des hôp., 10 février 1921.

militaires, ceux constatés par des docteurs d'Indre-et-Loire et quelques observations personnelles, nous croyons devoir signaler, dès à présent, l'intérêt de ce sérum et l'utilité de son emploi clinique.

Préparation. — Contrôle expérimental

Le mode de préparation de ce sérum est encore actuellement inconnu et M. H. Vincent se réserve d'en donner plus tard le détail.

Rappelons, pour mémoire, qu'en 1915, M. Vincent indiqua, dans une note à l'Académie des Sciences du 23 août, le résultat de ses expériences antérieures.

A cette époque, son but fut d'obtenir un sérum aussi antitoxique que possible, puisqu'il considérait l'ensemble des symptômes morbides observés chez un typhique comme la conséquence de l'intoxication des endo-et exotoxines sécrétées par le bacille.

Pour y parvenir, il jugea nécessaire d'utiliser des cultures ayant un maximum de toxicité. Il employait comme milieux, des macérations d'intestins de lapin, filtrées, peptonées et soigneusement alcalinisées.

L'injection de ces cultures typhiques au lapin et au cobaye, permettait d'acquérir un sérum fortement agglutinant, mais peu antitoxique.

Ce procédé de culture semblait, en effet, exalter le pouvoir végétatif du bacille : vitalité et puissance de reproduction, mais ne provoquait pas un accroissement notable de sa toxicité.

Puis, se basant sur le fait que des microbes saprophytes cultivés en sacs et introduits dans le péritoine du cobaye provoquent une intoxication mortelle de cet animal par l'extrême virulence et l'abondante sécrétion de leurs toxines, il essaya d'appliquer une technique semblable avec des bacilles typhiques. Il obtint ainsi une immunisation relative en injectant au lapin puis au cheval, des doses progressives de cultures typhiques en sac. Le sérum de l'animal traité possédait des propriétés antitoxiques très nettes. La technique de la préparation de sérum actuel serait entièrement différente, elle reposerait sur de nouvelles données émanant de ses recherches dernières et dont la publication n'est pas encore parue.

Nous connaissons cependant un mode de production de l'infection typhique expérimentale chez les animaux, employé par M. Vincent. Il injecte, simultanément des doses massives de cultures de diverses races typhiques associées (la virulence est accrue de ce fait) et une substance chimique affaiblissant la réaction de défense de l'organisme.

Certaines expériences signalées par lui-même, au XIV^e Congrès de Médecine de Bruxelles, démontrent clairement la gravité de la toxi-infection obtenue de cette manière et fait ressortir les qualités thérapeutiques de son sérum :

Des animaux témoins ont reçu dans le péritoine 1 centimètre cube d'un mélange de culture de bacilles typhiques d'origines diverses (cultures en bouillons

datant de quatre à huit jours), en même temps on leur injectait sous la peau une petite quantité de solution hypertonique à 100/0 de chlorure de sodium, qui favorise au plus haut point l'infection typhique (démontré par M. Vincent). Tous les animaux témoins succombent.

Si l'on prend ces animaux et qu'on leur injecte quarante-huit heures ou vingt-quatre heures et même dix-huit à dix-neuf heures à l'avance, du sérum anti-typhique, ils échappent entièrement à l'infection. Ils sont préservés sûrement par des doses extrêmement faibles de ce sérum, par exemple : 1/500 ou 1/1.000 de centimètres cubes. Certains animaux ont résisté après avoir reçu 1/1.500 de centimètres cubes de sérum et ceux qui ont eu 1/2.000 sont préservés dans la proportion de 1 sur 5. Dans ces derniers cas l'animal reste malade, triste et hypothermique pendant les quelques heures qui suivent l'inoculation puis il se rétablit complètement.

Le mode d'infection expérimentale qui a été décrit est d'une sévérité extrême ; trente minutes après la double injection hypertonique et typhique, l'animal se hérisse, devient immobile, inerte et se refroidit ; son abdomen ne tarde pas à se tuméfier et la mort survient en dix-huit à vingt-quatre heures. Quelques-uns des animaux présentant les premiers symptômes de cette toxi-infection, ont été guéris par l'injection simultanée intrapéritonéale et sous-cutanée de 1/10^e à 1/2 centimètres cubes de sérum.

Mode d'emploi et doses thérapeutiques

La voie d'introduction est l'injection sous-cutanée. M. le professeur Vincent préconise actuellement la technique suivante qui paraît la plus favorable dans la grande majorité des cas :

1° Dans les formes moyennes :

Premier jour, une injection matin et soir de 20 centimètres cubes (soit 40 cmc. par 24 heures).

Les trois jours suivants, une seule injection de 20 centimètres cubes paraît suffire.

2° Dans les formes graves :

En général : *Injecter 40 centimètres cubes par 24 heures en deux fois et répéter cette même dose les trois jours suivants.*

Cependant il faut tenir compte de la gravité de l'infection et ne pas hésiter, quand l'état des malades l'exige à recourir à des doses massives comme dans le traitement de la diphtérie.

Les formes extrêmement graves, à plateau horizontal aux environs de 40 degrés, sans rémissions matinales, accompagné d'un ensemble de symptômes typhiques très accentués, ne cèdent en effet, qu'à des doses de 60 et même 80 centimètres cubes pour le premier jour, quantité prise en trois ou quatre fois. Les trois jours suivants, on réduira d'une injection de 20 centimètres cubes chaque jour, soit 60, 40 et 20 centimètres par vingt-quatre heures.

En résumé l'unité de dose à injecter sera de 20 cen-

timètres cubes, quantité, que l'on renouveltera deux, trois et même quatre fois par jour, suivant la forme de l'infection. La durée totale du traitement sera de quatre jours sans interruption, en ayant soin de diminuer chaque fois, s'il y a lieu, le nombre des inoculations, d'une dose unité (20 cmc.).

Les effets thérapeutiques sont également liés à la date de l'intervention initiale et les résultats les meilleurs seront obtenus, en général, dans les cas traités énergiquement dès le diagnostic posé.

Action du sérum de Vincent

Le sérum de Vincent possède des propriétés qui influent favorablement et sur la température et sur l'état général.

Ces effets sont très analogues à ceux déjà décrits précédemment au sujet de l'action du sérum de Rodet et peuvent se résumer ainsi :

Sur la température. -- Dans l'ensemble, le sérum amène une défervescence vers le troisième ou quatrième jour, parfois vers le deuxième.

En général après le quatrième jour, cet abaissement thermique s'effectue soit sous la forme d'un lysis assez brusque, soit sous l'aspect d'un lysis plus ou moins retardé, formé d'une série de chutes quotidiennes, avec de temps à autre, un palier très abaissé.

Il faut savoir que le maintien de la température à la suite de la première injection, état qui peut durer

deux, trois et même quatre jours, provient non pas d'un manque d'efficacité immédiate du sérum, mais d'une réaction thermique due à des phénomènes d'origine sérique, analogues à ceux observés si fréquemment au cours des divers traitements par la sérothérapie et en particulier par le sérum antitétanique (fait constaté très souvent par les chirurgiens pendant la guerre).

Sur l'état général. — Les phénomènes généraux sont amendés beaucoup plus rapidement et la transformation des symptômes typhiques, précède, dans la majorité des cas la chute de la température. L'apparition d'un meilleur état général, marqué par la suppression ou la diminution notable de l'état typhique, l'aspect plus humide de la langue, la plus grande régularité des selles, la diurèse augmentée, l'amélioration du pouls en qualité, en quantité et en régularité et la dissociation favorable de la température et du pouls, nous permet déjà de concevoir une évolution plus bénigne de la maladie et de porter, dès ce moment, un pronostic moins sombre.

Les rechutes et les complications sont également moins fréquentes et surtout fort peu sévères.

Mortalité. Insuccès

A l'heure actuelle, il nous est difficile, étant donné le petit nombre de cas traités, d'établir un pourcentage de mortalité et d'insuccès. Cependant en nous appuyant sur des faits connus dont le nombre, paraît

être d'environ une centaine, nous ne notons qu'un seul décès et un seul cas suivi de rechute, exposés plus loin.

Il faut tenir compte également que presque tous les cas traités, étaient des formes d'infection typhique particulièrement graves, dont le pronostic paraissait très sombre et parfois même fatal.

Insuccès. — Un cas chez le Dr Coyon, médecin des hôpitaux. Il s'agit d'un malade atteint d'une forme grave de fièvre typhoïde et chez lequel on diagnostiqua, une perforation intestinale. La laparotomie fut pratiquée et le soir même de l'opération, on débuta le traitement sérothérapique. A ce moment le malade n'avait plus de pouls et son état était d'une telle gravité, que l'on craignait une fin à brève échéance. Le lendemain, cependant, son pouls se relevait et l'état général semblait s'être amélioré. Malgré tous les soins dont on l'entoura la mort survint au troisième jour.

Un cas avec rechute signalé par M. H. Vincent.

Jeune fille présentant des symptômes typhiques extrêmement prononcés : stupeur absolue, diarrhée très abondante avec incontinence des matières, presque anurique et présence d'albumine dans les urines. Rate énorme. Congestion pulmonaire bilatérale. Langue noirâtre et desséchée.

Courbe thermique en plateau horizontal très élevé. Température entre 40 et 40°5 sans rémission matinale. Pouls filant et arythmique.

Les bains sont sans action sur la température et sur les phénomènes généraux.

La malade est considérée comme devant succomber à brève échéance.

Sérothérapie faite timidement : une seule injection de 20 centimètres cubes par jour (dose insuffisante). Néanmoins à partir du quatrième ou cinquième jour du traitement, on constate une amélioration assez notable des phénomènes généraux, avec défervescence de la température, lente, mais assez régulière.

Pendant la convalescence quelques complications apparaissent : phlébite, troubles psychiques avec amnésie presque complète et aphasie temporaire, puis survient une rechute sans gravité. La température remonte, mais sans jamais atteindre le niveau de la courbe précédente, les phénomènes généraux sont peu accentués et la malade guérit complètement, contrairement à toute attente.

Quelques observations de malades traités par le sérum Vincent

Parmi les observations que nous avons recueillies personnellement et surtout celles que nous devons à l'obligeance du Dr Le Blaye, professeur à l'Ecole de Médecine de Poitiers, de quelques docteurs d'Indre-et-Loire et en particulier le Dr G. de G., nous ne citerons que les cas les plus intéressants soit par l'influence du sérum sur la courbe thermique, soit

par les modifications des symptômes généraux et de l'évolution de la maladie, provoquées par ce mode de traitement.

OBSERVATION I

Action sur la température

Soldat C..., 20° R. A. C. (Poitiers), Classe 1920. Vacciné le 2 avril 1920 (2 cmc. en 1 piqure).

Antécédents. — Rougeole à 9 ans, coqueluche à 10 ans.

Début, 24 octobre par céphalée et fièvre.

Entre à l'infirmerie le 26. La fièvre se maintient pendant ce temps autour de 39 degrés.

Entre à l'hôpital mixte le 29. A ce moment la température du malade était de 38 degrés le matin et de 39 degrés le soir. Pouls à 82. La diarrhée était apparue depuis la veille. Langue saburrale. Rate légèrement augmentée de volume. Pas de taches rosées. Cœur et poumons normaux. L'hémoculture et le séro-diagnostic sont positifs (Bacille d'Eberth) Tisane lactosée, urotropine 1 gr. 50. Bains.

Le 30, température 38°5 matin et 39°2 le soir. Pouls à 84. Même état général, mais apparition de quelques taches rosées très nettes.

L'urotropine est supprimée et l'on commence le traitement sérothérapique par une injection de 20 centimètres cubes.

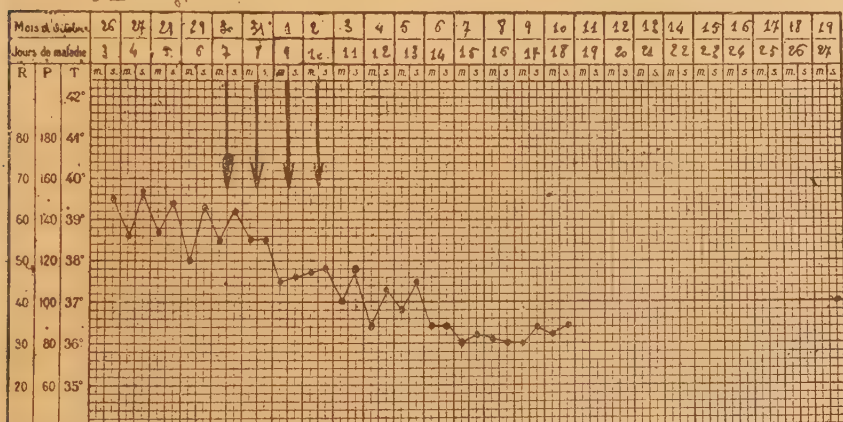
Le 31 (huitième jour environ de la maladie), deuxième injection de 20 centimètres cubes, on constate déjà une influence sur la température, qui se maintient aux environs de 38°5 matin et soir, sans aucune ascension vespérale, mais le pouls s'élève à 108. Diarrhée persistante.

Le 1^{er} novembre, troisième injection de 20 centimètres cubes. Défervescence très nette de la température, qui s'abaisse à 37°5 le matin et 37°6 le soir. Pouls à 100. Etat général peu modifié.

Le 2 novembre, quatrième et dernière injection de 20 centimètres cubes de sérum antityphique. Température 37°7 matin et 37°8 le soir. Pouls à 80. Amélioration de l'état général et de la diarrhée.

Adapt. C. du 21. R. A. C

Diagnostic : Fièvre Typhoïde.



Observations

Quatre injections de 20^{cm³} de sérum de Vincent -

LABORATOIRE CLIN

ELECTROLOG, ELECTRAUROL, ETC.

Le 3 novembre, température 37° matin et 37°8 soir. Pouls 76.

Bon état général, diarrhée presque entièrement disparue.

Langue toujours saburrale. Rate un peu grosse, amaigrissement.

Les 4 et 5 novembre, température aux environs de 36°4 matin et 37°3 soir, pouls 64.

Le 6 novembre, apyrexie complète (36°4 matin et soir)

et définitive. Taches rosées encore nettement visibles. Rate encore augmentée légèrement de volume. La langue revient peu à peu à l'état normal. Convalescence régulière sans aucune complication ni rechute.

En résumé le malade reçut du 30 octobre au 2 novembre inclus, une série de quatre injections de 20 centimètres cubes de sérum antityphique de Vincent et la température qui oscillait de 38°5 à 39°2 le premier jour, tombait le troisième jour à 37°5 et six jours après le début du traitement au-dessous de 37 où elle se maintiendra définitivement.

OBSERVATION II

Amélioration rapide des symptômes généraux, précédant la défervescence thermique

Il s'agit d'un cas de fièvre typhoïde, à forme grave, avec hyperthermie d'emblée et phénomènes d'ataxo-adynergie très prononcés au cinquième jour, provenant d'une épidémie locale à C. (Indre-et-Loire) ayant atteint six personnes : 2 typhoïdes à évolution bénigne et quatre présentant un caractère d'extrême gravité.

Parmi ces quatre derniers cas, il y eut trois décès à l'hôpital de Tours sur des malades n'ayant subi aucun traitement sérothérapique et le dernier est celui qui nous occupe.

M. G. A., 20 ans couturière allant en journée dans la maison contaminée, située dans une ile. La contagion provenait de l'eau du puits, lequel communiquait avec l'Indre.

Antécédents héréditaires et personnels excellents.

Le 12 septembre 1920 la malade après une période prodromique très courte, est prise de céphalée, fièvre intense (tem-

pérature rectale $39^{\circ}6$), diarrhée, ballonnement du ventre, torpeur caractéristique, tous symptômes qui fait porter le diagnostic de fièvre typhoïde. De la glace est mise sur l'abdomen de la malade, qui est baignée trois fois par jour à 10 degrés au-dessous de sa température. Dès le quatrième jour la fièvre s'élève à 40 degrés et s'y maintient en plateau horizontal, sans rémission matinale, pendant les jours suivants, malgré le traitement institué. Les bains n'exerçaient aucune influence. L'état de la malade est grave, elle est très prostrée, le pouls est rapide et petit, les bases sont congestionnées, le ventre constellé de taches rosées lenticulaires, la langue desséchée. Du sérum de Vincent est demandé en toute hâte (télégraphiquement) et dès son arrivée on en injecte à la malade : le premier jour 60 centimètres cubes (nous sommes au septième jour de la maladie), le lendemain 40 centimètres cubes et le jour suivant 20 centimètres cubes.

Pendant ces trois jours de traitement, la courbe thermique horizontale le premier jour ($40^{\circ}1$ matin et $40^{\circ}2$ soir) s'abaisse légèrement le soir du deuxième jour ($40^{\circ}2$ matin et $39^{\circ}8$ soir) mais remonte de nouveau le soir du troisième jour à $40^{\circ}2$. Cependant on remarque dès la seconde injection une légère amélioration des symptômes généraux. L'état typhique s'améliore, la stupeur diminue, la somnolence s'atténue légèrement, la langue paraît un peu moins rôtie, les fonctions intellectuelles et l'affectivité de la malade semblent être un progrès.

Le troisième jour l'amélioration de l'état général est un peu plus marquée, malgré la réascension vespérale à $40^{\circ}2$ de la température.

Les jours suivants même continuité dans les progrès

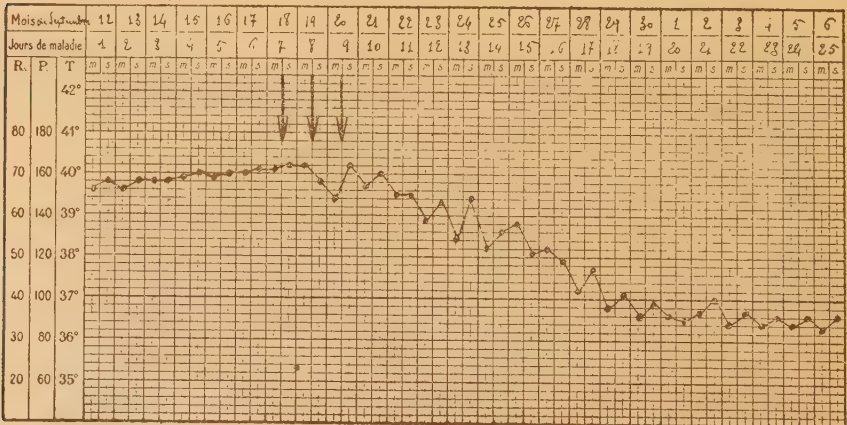
cependant très lents. La température reste élevée, mais présente des oscillations.

Le onzième jour la température (rectale) n'est plus que de 39°5 matin et soir, la défervescence commence à s'établir par grandes oscillations quotidiennes. Elle sera complète le dix-huitième jour. L'état général s'est complètement modifié, la prostration a entièrement disparu, les bases sont décongestionnées, le ventre présente encore quelques gargouillements dans les fosses iliaques, la diarrhée persiste toujours un peu, mais le pouls est moins fréquent et mieux frappé.

M^e G. A. 20 ans

Diagnostic

Fèvre Typhoïde



Observations

- Trois injections de 60, 40 et 20 cm³ de serum Vincent -

LABORATOIRES CLIN

ELECTRARGOL, ELECTRAUROL, ETC.

Le quinzième jour apparaissent dans le courant de la journée plusieurs hémorragies intestinales, mais sans caractère grave.

Huit jours après la chute complète de la température la malade est alimentée et entre en convalescence. Elle a été revue depuis et a recouvré sa parfaite santé.

La malade a donc successivement reçu 60, 40 et 20 centimètres cubes, les septième, huitième et neuvième jours de la maladie. La défervescence ne débuta que le onzième jour, mais dès le huitième jour, c'est-à-dire après la seconde injection, l'amélioration sensible de l'état général permettait déjà de concevoir un élément de pronostic un peu moins sombre.

OBSERVATION III (résumée)

Soldat M..., du 20^e R. A. C., classe 1920.

Pas d'antécédents pathologiques.

Début 20 octobre 1920 par céphalée, fièvre, rachialgie, courbature. Entre à l'infirmerie le 22 octobre, il s'y produit un premier cycle fébrile : la température atteint 39 degrés le 23, puis descend à 37 degrés le 26, mais s'élève de nouveau, commençant un second cycle fébrile : 39 degrés le 28 octobre. Le 29, M... entre à l'hôpital mixte.

Symptômes. — Température 37°₂ le matin, 39 degrés le soir. Pouls 80. Pas de diarrhée, un vomissement et quelques épistaxis, langue saburrale. Pas de taches rosées. Rate augmentée de volume. Hémoculture positive le 29 octobre (Eberth).

Traitement. — Tisane lactosée, urotropine 1 gr. 50. Bains, glace sur le ventre. La fièvre a tendance à baisser spontanément 37 degrés le 1^{er} novembre mais il y a un peu de diarrhée et du météorisme abdominal. La sérothérapie paraissant inutile, la vaccinothérapie digestive (entéro-vaccin et auto-vaccin) est alors instituée. Malgré cela la température s'élève de nouveau progressivement.

4 novembre. — La fièvre atteint 39 degrés, les taches

rosées apparaissent, bien que la rate ait diminué de volume et que la diarrhée ait disparu. La langue présente l'aspect dépouillé (nullement saburrale). La sérothérapie est instituée : injection quotidienne de 20 centimètres cube de sérum de Vincent du 4 au 7 novembre et la vaccinothérapie qui n'a été faite que pendant trois jours est supprimée.

Du 5 au 9 la température oscille autour de 39 degrés, il y a du météorisme abdominal, des nausées, une céphalée vive ; la langue est dépouillée, la rate reste grosse. Le 10 la température s'abaisse pour remonter le soir même à 40 degrés. Mêmes symptômes. Le 11 on fait 20 centimètres cubes de sérum et le lendemain la température s'abaisse rapidement ; mais elle se maintient au dessus de 38 degrés et du 13 au 16 novembre on fait 4 nouvelles injections de 20 centimètres de sérum. On constate à ce moment de l'urticaire et quelques arthropathies qui semblent expliquer cette élévation thermique.

17 novembre. — La température s'est abaissée à 37 degrés, la rate est normale. Bradycardie (50 pulsations) de courte durée pendant la convalescence.

En définitive le malade reçut 2 séries de quatre injections de 20 centimètres cubes, la première n'ayant abaissé la température que vers 38 degrés et l'apyrexie fut définitive treize jours après le début du traitement, retardée par une courte reprise fébrile probablement sérique.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'un cas très grave signalé par le Dr E. Weil, médecin des hôpitaux, survenu chez une femme enceinte dans une

famille dont les 2 autres membres venaient de mourir de la même affection. Le pronostic semblait fatal. Le traitement sérothérapique est institué et la guérison de la malade est obtenue rapidement, sans avortement ni complication.

CONCLUSIONS

I. — La sérothérapie antityphique (sérum de Rodet, sérum de Vincent) constitue actuellement une arme précieuse dans le traitement curatif de la fièvre typhoïde.

II. — A côté de cas entièrement démonstratifs et qui peuvent soutenir la comparaison avec les effets thérapeutiques du sérum antidiphtérique, il est encore nombre de cas où son influence est peu appréciable, d'autres où elle est franchement nulle.

III. — Elle est, en tout cas, d'une inocuité parfaite (à part les accidents habituels et bénins des traitements sérothérapiques) et elle peut être employée dans tous les milieux, là même, où les conditions sociales ne permettent pas l'emploi systématique des traitements classiques (bains froids, vessie de glace sur le ventre, enveloppements humides, etc...).

IV. — En raison de la mortalité de la fièvre typhoïde, qui, malgré ces traitements classiques, reste encore élevée, il y a intérêt aussitôt le diagnostic clinique et hématologique posé, à utiliser la sérothérapie antityphique : elle ne comporte aucune contre-indication.

Le président de la thèse
CHAUFFARD

Le Doyen de la Faculté
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Chantemesse.* — Propriétés de la toxine typhoïdique soluble (Soc. de Biologie, 23 et 30 janvier 1897 et Bull. Acad. de Méd., 27 janvier 1897).
- Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Bull. Soc. méd. des hôp., 15 nov. 1901, n° 32).
- Cinq ans de sérothérapie antityphoïdique (Presse méd., 24 févr. 1906).
- XIV^e Congrès international d'Hygiène. Berlin, 1907 (Presse méd., 23 nov. 1907).
- Traité de Médecine (Gilbert et Carnot, (tome III).
- Josias.* — Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Bull. de l'Acad. de Méd., 6 mars 1906).
- Balthazard.* — Toxine et antitoxine antityphique. Thèse de Paris, 1902.
- Milhit.* — Les opsonines. Thèse de Paris, 1909.
- Besredka.* — Anti-endotoxine typhique et anti-endotoxines en général (An. Inst. Pasteur, 25 févr. 1906).
- Des endotoxines solubles typhiques (An. Inst. Pasteur, 25 avril 1906).
- Andriescu et Ciuca.* — De l'action du sérum antityphique de Besredka sur l'évolution de la fièvre typhoïde (An. Institut Pasteur, 25 février 1913).
- Lagriffoul.* — Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Thèse Montpellier 1900.
- Rodet et Lagriffoul.* — Le sérum antityphique (Presse méd., 12 janvier 1907).
- Propriétés bactéricides et antibactéricides (Soc. de Biologie, 15 nov. 1907 et 25 déc. 1908).

- Propriété bactéricide de notre sérum antityphique (Soc. de Biologie, 29 janvier 1909).
- La sérothérapie de la fièvre typhoïde, résultats cliniques (Presse méd., 24 déc. 1910).
- Rodet*. — Résultats cliniques de la sérothérapie antityphique (Soc. méd. des hôp., 20 déc. 1912).
- Sérothérapie antityphique, préparation du sérum (Bull. Acad. méd., 25 juillet 1916, 8 août 1916).
- Propriétés (Soc. de Biologie, 23 avril 1921).
- Rodet et Bonnamour*. — Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Mode d'emploi (Bull. de l'Acad. Méd., 3 juin 1919 et Presse méd., 31 janvier 1920).
- Etienne*. — Sérothérapie de la fièvre typhoïde par le sérum de Rodet (Soc. méd. des hôp., 23 avril 1915 et 7 juillet 1916).
- XIV^e Congrès de Médecine, (Presse méd.) 5 juin 1920).
- Abortivation de la fièvre typhoïde par la sérothérapie intervenant du huitième au dixième jour (Paris méd., 19 mars 1921).
- Netter*. — Sur le sérum antityphique de Rodet. Fabrication et débit (Bull. Acad. de Méd., 27 mars 1917).
- Martin (O.)*. — Sérothérapie de la fièvre typhoïde par le sérum Rodet (Soc. méd. de la XIII^e région, 20 juin 1918 et Presse méd., 12 sept. 1918).
- Bonnamour*. — Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Lyon médical, juin 1919. Presse méd., octobre 1919).
- Vincent (H.)*. — Toxine typhique et production d'un sérum spécifique contre la fièvre typhoïde (Acad. des Sciences, 23 août 1915).
- XIV^e Congrès de Médecine (Presse méd., 5 juin 1920).
- Vaccination antityphoïdique de la population civile (Bull. Acad. de Méd., 25 janvier 1921).
- Le Blaye*. — Sérothérapie dans 7 cas de fièvre typhoïde (Sérum de Vincent) (Soc. méd. des hôp., 10 février 1921).
- Vincent et Muratet*. — Fièvres typhoïde et paratyphoïdes.
- Nicolle*. — Recherches sur la préparation des sérums anti-

microbiens et antitoxiques chez le cheval (Ann. de l'Inst. Past., mai 1920).

Chauffard. — La vaccination antityphoïdique préventive de la population civile (Bull. Acad. de Méd., 18 janvier 1921 et 12 avril 1921).

Achard. — La fièvre typhoïde dans les deux sexes depuis la guerre. Influence de la vaccination (Acad. Méd., 18 janvier 1921).

